

## 경도인지장애에서 뇌자기공명영상검사상 백질병소에 관한 연구

전진숙\*<sup>†</sup> · 전갑수\* · 조원용\* · 송혜란\*\* · 오병훈\*\*\*

## White Matter Lesions on Magnetic Resonance Imaging in Mild Cognitive Impairment

Jin Sook Cheon, M.D.,\*<sup>†</sup> Gap Soo Jeon, M.D.,\* Won Yong Cho, M.D.,\*  
Hae Ran Song, M.D.,\*\* Byoung Hoon Oh, M.D.\*\*\*

**Objectives** : The aims of this study were to know the frequency of white matter lesions(WMLs) on brain magnetic resonance imaging(MRI) in patients with mild cognitive impairment(MCI), and to identify related factors.

**Methods** : Among WMLs, periventricular hyperintensities(PVHs) and deep white matter hyperintensities(DWMHs) on brain MRI in patients with MCI(N=30), patients with dementia of the Alzheimer's type(DAT)(N=34) and normal aged controls(N=20) were analyzed. Furthermore, related variables including cardiovascular risk factors were discussed.

**Results** : 1) The frequencies of the third degree PVHs in patients with MCI(16.6%) were significantly different from those of normal aged controls(5.0%), and from those of patients with DAT(38.2%)( $p<0.05$ ). However, frequencies of the third degree DWMHs in patients with MCI(23.3%) were not different from those of normal aged controls(10.0%), and from those of patients with DAT(35.3%). 2) The frequencies of various cardiovascular risk factors in patients with MCI, patients with DAT and normal aged controls were not significantly different. 3) The severity of PVLs seemed to be related to age( $p<0.05$ ), systolic blood pressure( $p<0.05$ ) and diastolic blood pressure( $p<0.005$ ). The severity of DWMHs were seemed to be related to sex( $p<0.05$ ), education( $p<0.05$ ), Global Deterioration Scale( $p<0.05$ ), systolic blood pressure( $p<0.01$ ) and diastolic blood pressure( $p<0.05$ ).

**Conclusion** : The PVHs might be useful to discriminate patients with MCI from normal aged person. Active management of hypertension seemed to be crucial to prevent from development of WMLs.

**KEY WORDS** : Mild cognitive impairment · White matter lesions · Deep white matter hyperintensities · Periventricular hyperintensities · Hypertension.

## 서론

신경영상(neuroimaging)은 경도인지장애(mild cog-

nitive impairment, 이하 MCI)<sup>1)</sup>를 지닌 환자에서 알츠하이머치매로의 진행을 예측할 수 있는 한 방법으로 활발히 연구되고 있으며, 구조적 뇌자기공명영상검사에서 비내피질(entorhinal cortex)의 위축, 해마를

\*고신대학교 의과대학 신경정신과학교실 Department of Neuropsychiatry, Kosin University College of Medicine, Busan

\*\*의료법인 대우의료재단 대우병원 산업의학과

Department of Occupational and Environmental Medicine, Daewoo General Hospital, Okpo

\*\*\*연세대학교 의과대학 정신과학교실 Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul

<sup>†</sup>교신저자 : cheonjs@mail.kosin.ac.kr

포함한 내측 측두엽피질의 위축, 해마위축을 반영하는 구간거리(interuncal distance, 이하 IUD)의 연장 등이 보고되었다.<sup>2)3)</sup>

경도인지장애에서 백질병소에 관한 연구는 찾아보기 힘들다. 그러나 백질병소는 인지장애와 연관된다는 보고들이 많으며,<sup>4)</sup> 특히 과제수행과정의 속도, 즉각적인 그리고 지연된 기억, 집행기능 및 전반적인 인지기능의 감소와 연관된다.<sup>5)</sup> 최근에 이르러, 알츠하이머치매 환자에서도 백질병소에 관한 보고들이 늘고 있다.<sup>6)</sup> 백질병소가 많이 나타나는 것으로 알려진 우울증이 알츠하이머치매에 흔히 동반되며, 우울증은 또한 알츠하이머치매의 위험인자라는 사실도 널리 알려졌다.<sup>7)8)</sup> 그러므로, 경도인지장애에서도 정상노인군에서 보다 백질병소가 더 많이 존재할 가능성이 있다.

따라서, 본 연구의 목적은 첫째로, 경도인지장애를 지닌 환자의 뇌자기공명영상검사를 과연 백질병소의 빈도가 높은지 확인하고, 둘째로, 백질병소에 관계되는 인자들을 검토해 봄으로써, 정상노인군에서 경도인지장애로, 그리고 경도인지장애에서 알츠하이머치매로의 이행에 대한 예방 대책을 강구해 보고자 함이다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2001년 6월 초부터 2004년 5월말까지 고신대학교 복음병원 신경정신과에 ‘치매의심’으로 입원해서 Petersen 등<sup>9)</sup>의 기준에 의거하여 MCI로 진단 받은 30명(남자 15명, 여자 15명)을 연구 대상으로 정하였고, 동 기간 동안 본원에 입원하여 DSM-IV 기준<sup>10)</sup>에 의거하여 알츠하이머형 치매(dementia of the Alzheimer's type, 이하 DAT)로 진단받은 34명(남자 17명,

여자 17명)과 건강한 노인 20명(남자 4명, 여자 16명)을 대조군으로 정하였다. 이들의 평균연령( $\pm$ 표준편차)은 MCI군이  $68.0 \pm 6.7$ 세, DAT군  $66.8 \pm 11.3$ 세, 건강노인군  $65.3 \pm 9.1$ 세로서 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 평균교육수준( $\pm$ 표준편차)은 MCI군이  $10.20 \pm 5.02$ 년, DAT군  $8.25 \pm 3.84$ 년, 건강노인군  $8.97 \pm 3.86$ 년으로서 세군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 세 군간의 성별 분포 역시 통계적으로 유의한 차이가 없었다(표 1).

MCI 지닌 군(N=30)의 연구 포함 기준은 다음과 같았다.

- 1) 만 60세 이상이며, CDR 0.5, GDS 2, MMSE 25점 이상인 노인
  - 2) 자각적으로 기억장애를 호소하는 사람
  - 3) 기억장애 외에 다른 인지장애가 없는 사람
  - 4) 일상생활에 아무런 지장이 없는 사람
- 건강한 노인 대조군(N=20)의 연구 포함 기준은 다음과 같았다.

- 1) 만 60세 이상의 정상노인
- 2) 정신신경계 질환의 기왕력이 없는 사람
- 3) 기억장애의 자각적 증상 호소가 없는 사람
- 4) 두통으로 MRI 촬영하였으나, 특이소견 없던 사람

### 연구 방법

정상노인대조군, 치매환자군 및 경도인지장애 환자군에 대해서 구조적 면담과 의무기록지를 통해서 인구학적 자료와 뇌혈관장애위험인자(고혈압, 당뇨병, 비만, 고지혈증, 갑상선질환)에 관한 정보를 얻었다. 인지장애와 치매의 심한정도는 Mini-Mental State Examination(MMSE), Clinical Dementia Rating(CDR)

**Table 1.** Comparison of demographic characteristics between subjects

	Normal aged controls (N=20)	Patients with MCI <sup>1</sup> (N=30)	Patients with DAT <sup>2</sup> (N=34)	p-value
Age(Yrs)	65.3 $\pm$ 9.1	68.0 $\pm$ 6.7	66.8 $\pm$ 11.3	N.S.*
Education(Yrs)	9.0 $\pm$ 3.9	10.2 $\pm$ 5.0	8.3 $\pm$ 3.8	N.S.
Sex				
Male	4 (20.0%)	15 (50.0%)	17 (50.0%)	N.S.
Female	16 (80.0%)	15 (50.0%)	17 (50.0%)	N.S.

<sup>1</sup>Mild cognitive impairment, <sup>2</sup>Dementia of the Alzheimer's type

These data represent mean $\pm$ SD and number(%)

\*Statistically non-significant by one-way ANOVA or Pearson chi-square test

및 Global Deterioration Scale(GDS)을 사용해서 평가하였다.

## 1. MRI 검사과정

모든 MRI scan은 1.5 Tesla 초전도형 장치인 Signa MR/i(미국 General Electric사제)를 사용하여 고신대학교 복음병원 진단방사선과에서 촬영되었다. 환자의 머리를 각도없이 안와도선(orbitomeatal line)을 중심으로 head coil fixation device 내에 놓은 후, 정확히 머리 경사를 맞추고 영상배합 위치를 정하는데 필요한 sagittal scout image를 먼저 얻었다. 그다음 전체 뇌는 관상평면(coronal plane), 축상평면(axial plane), 시상평면(sagittal plane)에서 high-resolution spin-echo 기법을 사용해서 256 256-pixel matrix, T2 강조영상(TR/TE=3000msec/ 30msec)을 5mm 두께의 절편으로 연속해서 촬영하고, gadolinium-DTPA를 체중 kg당 0.1mMol 정맥주사하였다. 동일한 기법으로 T1강조영상(TR/TE=500msec/20msec)을 5mm 두께의 절편으로 연속해서 촬영하였다.

## 2. 백질병소 분석

MRI film내 고강도 영상은 수정된 Fazekas 기준<sup>11-15)</sup>에 의거하여 연구대상에 대해서 모르는 두명의 공동연구자에 의해서 평가되었다(그림 1, 2, 3).

뇌실변 고강도영상(periventricular hyperintensity, 이하 PVH)의 심한 정도에 따른 등급은 0=absent, 1=caps, 2=smooth halo, 3=irregular and extending into deep white matter(severe rating  $\geq 3$ )이었다.

심부백질 고강도영상(deep white matter hyperintensity, 이하 DWMH)의 심한 정도에 따른 등급은 0=absent, 1=punctate foci, 2=beginning confluence of foci, 3=large confluent area(severe rating  $\geq 3$ )이었다. 얻어진 자료들은 SPSS for Windows(version 10.0)를 사용해서 통계처리하였다. 뇌자기공명영상검사상 백질병소(뇌실변 고강도영상과 심부백질 고강도영상)는 심한 정도에 따라 각각 빈도분석을 하였고, 세 군간의 차이에 대한 통계적 유의성은 Pearson chi-square 검정을 사용해서 검토하였다. 뇌혈관장애 위험인자는 정상치와 비정상치로 나눈 후 빈도분석을 하였고, 세 군간의 차이에 대한 통계적 유의성은 Pearson chi-square 검정을 사용해서 검토하였다. 백질병소(뇌실변 고강도영상과 심부백질 고강도영상)의 심한 정도에 따른 여러 변인의 비교는 변인을 정상치와 비정상치로 나눈 후 빈도분석을 하였고, 세 군간의 차이에 대한 통계적 유의성은 Pearson chi-square 검정을 사용해서 검토하였다.

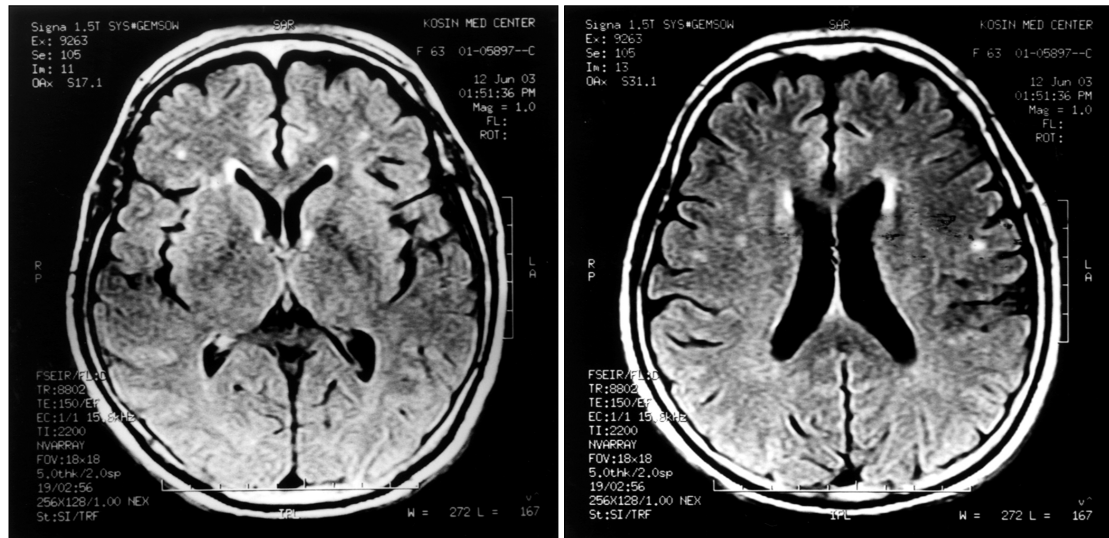
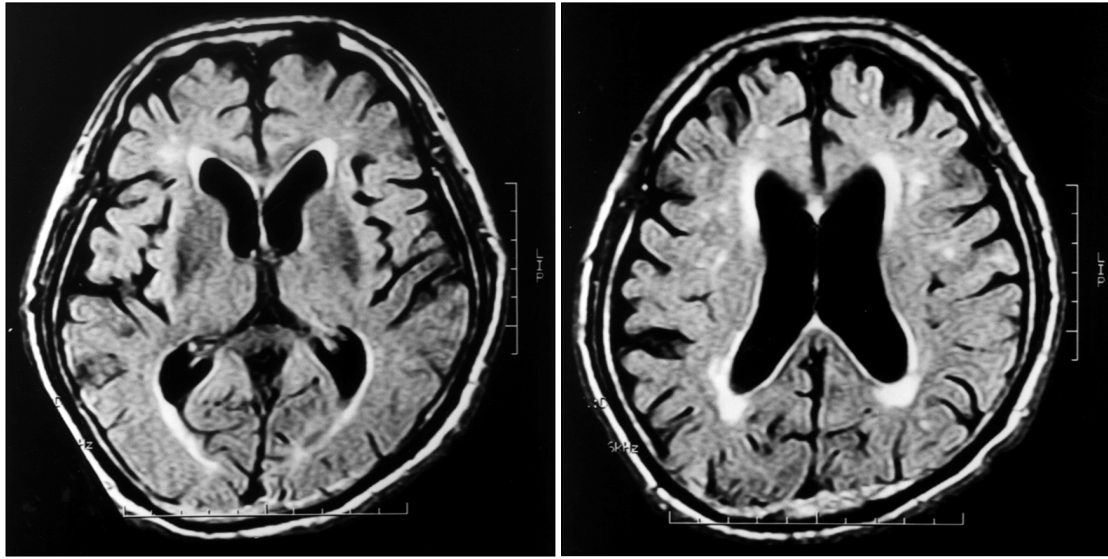
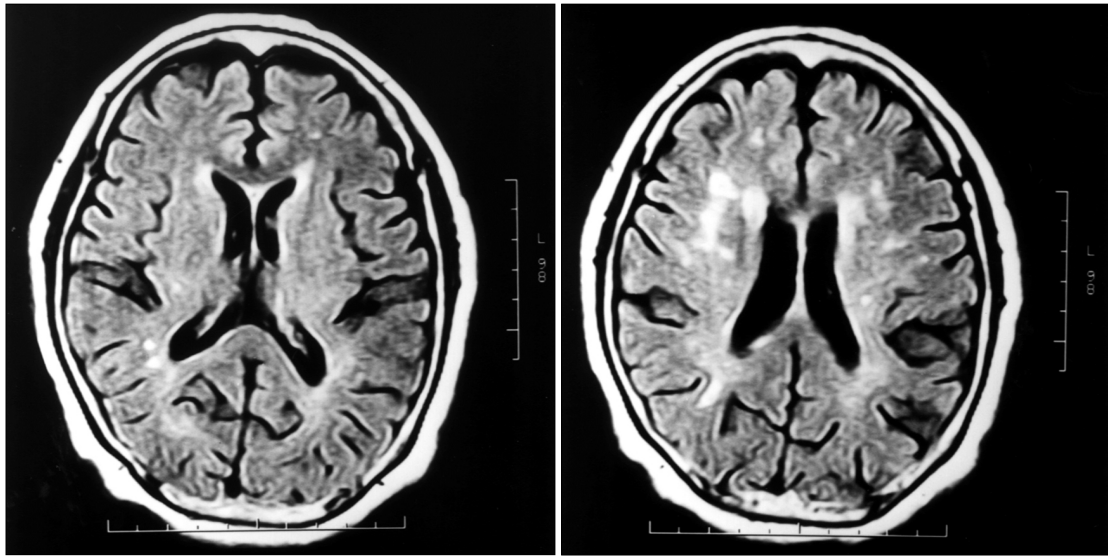


Fig. 1. Brain MRI of 63 year-old female patient (Ms. Kim) with mild cognitive impairment showing grade 1 (caps) periventricular hyperintensity and grade 1 (punctate foci) deep white matter hyperintensity.



**Fig. 2.** Brain MRI of 77 year-old male patient (Mr. Choi) with mild cognitive impairment showing grade 2(smooth halo) periventricular hyperintensity and grade 2(beginning confluence of foci) deep white matter hyperintensity.



**Fig. 3.** Brain MRI of 63 year-old female patient (Ms. Kang) with mild cognitive impairment showing grade 3(irregular and extending into deep white matter) periventricular hyperintensity and grade 3(large confluent area) deep white matter hyperintensity.

## 결 과

### 1. 뇌백질병소의 빈도

뇌백질병소 중에서 뇌실변고강도영상의 심한 정도에 따른 분포는 표 2와 같다. 즉, 0도의 뇌실변고강도영상의 빈도는 정상노인 대조군 3명(15.0%) 경도인지장애

군 0명(0.0%), 알츠하이머형 치매군 3명(8.8%)으로서 세 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 1도의 뇌실변고강도영상의 빈도는 정상노인 대조군 13명(65.0%) 경도인지장애군 17명(56.7%), 알츠하이머형 치매군 14명(41.2%)으로서 세 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 2도의 뇌실변고강도영상의 빈도는 정상노인 대조군 3명(15.0%) 경도인지장애군 8

**Table 2.** Comparison of periventricular hyperintensities between subjects

Grade	Normal aged controls (N=20)	Patients with MCI <sup>1</sup> (N=30)	Patients with DAT <sup>2</sup> (N=34)	p-value
0	3 (15.0)	0 ( 0.0)	3 ( 8.8)	N.S.*
1	13 (65.0)	17 (56.7)	14 (41.2)	N.S.
2	3 (15.0)	8 (26.7)	4 (11.8)	N.S.
3	1 ( 5.0)	5 (16.6)	13 (38.2)	p<0.05

<sup>1</sup>Mild cognitive impairment, <sup>2</sup>Dementia of the Alzheimer's type

These data represent number (%)

\*Statistically non-significant by Pearson chi-square test

**Table 3.** Comparison of deep white matter hyperintensities between subjects

Grade	Normal aged controls (N=20)	Patients with MCI <sup>1</sup> (N=30)	Patients with DAT <sup>2</sup> (N=34)	p-value
0	2 (10.0)	0 ( 0.0)	1 ( 2.9)	N.S.*
1	13 (65.0)	12 (40.0)	12 (35.3)	N.S.
2	3 (15.0)	11 (36.7)	9 (26.5)	N.S.
3	2 (10.0)	7 (23.3)	12 (35.3)	N.S.

<sup>1</sup>Mild cognitive impairment, <sup>2</sup>Dementia of the Alzheimer's type

These data represent number (%)

\*Statistically non-significant by Pearson chi-square test

명(26.7%), 알츠하이머형 치매군 4명(11.8%)으로서 세 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 3도의 심한 뇌실변고강도영상의 빈도는 정상노인 대조군 1명(5.0%), 경도인지장애군 5명(16.6%), 알츠하이머형 치매군 13명(38.2%)으로서 세 군간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.05).

뇌백질병소 중에서 심부백질고강도영상의 심한 정도에 따른 분포는 표 3과 같다. 즉, 0도의 심부백질고강도영상은 정상노인 대조군 2명(10.0%), 경도인지장애군 0명(0.0%), 알츠하이머형 치매군 1명(2.9%)으로서 세 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 1도의 심부백질고강도영상은 정상노인 대조군 13명(65.0%), 경도인지장애군 12명(40.0%), 알츠하이머형 치매군 12명(35.3%)으로서 세 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 2도의 심부백질고강도영상은 정상노인 대조군 3명(15.0%), 경도인지장애군 11명(36.7%), 알츠하이머형 치매군 9명(26.5%)으로서 세 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 3도의 심한 심부백질고강도영상은 정상노인 대조군 2명(10.0%), 경도인지장애군 7명(23.3%), 알츠하이머형 치매군 12명(35.3%)으로서 세 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

## 2. 뇌백질병소에 관계되는 인자

정상노인 대조군, 경도인지장애군, 알츠하이머형 치매군에서 여러 뇌혈관장애 위험인자의 빈도는 세 군간에 유의한 차이가 없었다(표 4).

뇌백질병소 중에서 뇌실변고강도영상의 심한 정도는 연령(p<0.05), 수축기혈압(p<0.05) 및 이완기혈압(p<0.005)에 관계되었다(표 5).

뇌백질병소 중에서 심부백질고강도영상의 심한 정도는 성별(p<0.05), 교육수준(p<0.05), Global Deterioration Scale(p<0.05), 수축기혈압(p<0.01) 및 이완기혈압(p<0.05)에 관계되었다(표 6).

## 고 찰

Du 등<sup>16)</sup>은 백질고강도영상이 비내피질이나 해마위축보다 더 피질위축에 영향을 미칠 수 있으며, 알츠하이머병과 피질하 혈관성질환은 독립적으로 피질위축에 영향을 미칠 수 있다고 보고하였다. 또한, 뇌실변 백질병소는 단어 유창성과 Stroop 검사(시간)에서, 피질하 위축은 운동속도와 Stroop 검사(실수)에서의 수행력 저하를 예측한다는 보고도 있다.<sup>17)</sup> 전진숙 등<sup>2)</sup>의 연구에서도 해마위축을 반영하는 구간거리는 정상노인군,

경도인지장애군 그리고 알츠하이머치매군 간에 유의한 차이가 없었으나, 본 연구에서 백질병소 중 3도의 뇌실변고강도영상은 세 군간에 통계적으로 유의한 차이

가 있었으므로, 뇌영상화검사항 뇌실변 백질병소가 경도인지장애나 알츠하이머치매의 구조적 지표로서 유용하게 사용될 수 있는 가능성이 있다고 본다. 그러나,

**Table 4.** Comparison of cerebrovascular risk factors between subjects

	Normal aged controls (N=20)	Patients with MCI <sup>1</sup> (N=30)	Patients with DAT <sup>2</sup> (N=34)	p-value
Systolic blood pressure				
<140mmHg	2(100.0%)	10( 55.6%)	14( 46.7%)	N.S.*
≥140mmHg	0( 0.0%)	8( 44.4%)	16( 53.3%)	N.S.
Diastolic blood pressure				
<90mmHg	2(100.0%)	12( 6.7%)	16( 53.3%)	N.S.
≥90mmHg	0( .0%)	6( 33.3%)	14( 46.7%)	N.S.
Glucose fasting				
<126mg/dl	8( 88.9%)	11( 8.6%)	23( 74.2%)	N.S.
≥126mg/dl	1( 11.1%)	3( 21.4%)	8( 25.8%)	N.S.
Glucose 2hr p.p				
<200mg/dl	9(100.0%)	11( 84.6%)	21( 80.8%)	N.S.
≥200mg/dl	0( 0.0%)	2( 15.4%)	5( 19.2%)	N.S.
Body mass index				
<25	2( 66.7%)	8( 80.0%)	12( 80.0%)	N.S.
≥25	1( 33.3%)	2( 20.0%)	3( 20.0%)	N.S.
Total cholesterol				
<200mg/dl	8( 61.5%)	13( 59.1%)	23( 71.9%)	N.S.
≥200mg/dl	5( 38.5%)	9( 40.9%)	9( 28.1%)	N.S.
HDL-cholesterol				
<40mg/dl	7( 53.8%)	7( 33.3%)	12( 37.5%)	N.S.
≥40mg/dl	6( 46.2%)	14( 66.7%)	20( 62.5%)	N.S.
LDL-cholesterol				
≤130mg/dl	2( 66.7%)	0( 0.0%)	2( 66.7%)	N.S.
>130mg/dl	1( 33.3%)	1(100.0%)	1( 33.3%)	N.S.
Triglyceride				
<250mg/dl	12( 92.3%)	21( 95.5%)	30( 93.8%)	N.S.
≥250mg/dl	1( 7.7%)	1( 4.5%)	2( 6.2%)	N.S.
T3				
80–220ng/dL	11( 78.6%)	10( 71.4%)	20( 76.9%)	N.S.
Abnormal	3( 21.4%)	4( 28.6%)	6( 23.1%)	N.S.
Free T4				
0.9–2.0ng/dL	11( 78.6%)	13( 92.9%)	24( 92.3%)	N.S.
Abnormal	3( 21.4%)	1( 7.1%)	2( 7.7%)	N.S.
TSH				
0.3–5.0 μIU/ml	12( 85.7%)	14(100.0%)	23( 88.5%)	N.S.
Abnormal	2( 14.3%)	0( 0.0%)	3( 11.5%)	N.S.

<sup>1</sup>Mild cognitive impairment, <sup>2</sup>Dementia of the Alzheimer's type  
These data represent number (%)

\*Statistically non-significant by Pearson chi-square test

**Table 5.** Comparison of periventricular hyperintensities according to variables

	Grade 0-2	Grade 3	p-value
Age			
<75 yrs	56 (82.4)	9 ( 56.2)	p<0.05
≥75 yrs	12 (17.6)	7 ( 43.8)	
Sex			
Male	25 (69.4)	40 ( 83.3)	N.S.*
Female	11 (30.6)	8 ( 16.7)	
Educational level			
≤6 yrs	7 (41.2)	5 ( 62.5)	N.S.
>6 yrs	10 (58.8)	3 ( 37.5)	
MMSE			
<25	21 (72.4)	11 (100.0)	N.S.
≥25	8 (27.6)	0 ( 0.0)	
CDR			
≤0.5	7 (28.0)	1 ( 9.1)	N.S.
>0.5	18 (72.0)	10 ( 90.9)	
GDS			
≤2	5 (19.2)	0 ( 0.0)	N.S.
>2	21 (80.8)	10 (100.0)	
Systolic blood pressure			
<140mmHg	23 (62.2)	3 ( 23.1)	p<0.05
≥140mmHg	14 (37.8)	10 ( 76.9)	
Diastolic blood pressure			
<90mmHg	27 (73.0)	3 ( 23.1)	p<0.005
≥90mmHg	10 (27.0)	10 ( 76.9)	
Glucose fasting			
<126mg/dl	31 (73.8)	9 ( 75.0)	N.S.
≥126mg/dl	11 (26.2)	3 ( 25.0)	
Glucose 2hr p.p			
<200mg/dl	31 (75.6)	4 ( 57.1)	N.S.
≥200mg/dl	10 (24.4)	3 ( 42.9)	
Body mass index			
<25	18 (81.8)	4 ( 66.7)	N.S.
≥25	4 (18.2)	2 ( 33.3)	
Total cholesterol			
<200mg/dl	33 (75.0)	20 ( 87.0)	N.S.
≥200mg/dl	11 (25.0)	3 ( 13.0)	
HDL-cholesterol			
<40mg/dl	21 (80.8)	31 ( 77.5)	N.S.
≥40mg/dl	5 (19.2)	9 ( 22.5)	
LDL-cholesterol			
≤130mg/dl	3 (75.0)	3 (100.0)	N.S.
>130mg/dl	1 (25.0)	0 ( 0.0)	
Triglyceride			
<250mg/dl	49 (77.8)	4 (100.0)	N.S.
≥250mg/dl	14 (22.2)	0 ( 0.0)	
T3			
80-220ng/dL	32 (78.0)	9 ( 75.0)	N.S.
Abnormal	10 (22.0)	3 ( 25.0)	
Free T4			
0.9-2.0ng/dL	37 (77.1)	5 ( 80.0)	N.S.
Abnormal	11 (22.9)	1 ( 20.0)	
TSH			
0.3-5.0 μIU/ml	38 (77.6)	11 ( 75.0)	N.S.
Abnormal	4 (22.4)	1 ( 25.0)	

These data represent number (%)

\*Statistically non-significant by Pearson chi-square test

**Table 6.** Comparison of deep white matter hyperintensities according to variables

	Grade 0-2	Grade 3	p-value
Age			
<75 yrs	36 (52.9)	4 ( 25.0)	N.S.*
≥75 yrs	32 (47.1)	12 ( 75.0)	
Sex			
Male	12 (33.3)	28 ( 58.3)	P<0.05
Female	24 (66.7)	20 ( 41.7)	
Educational level			
≤6 yrs	2 (20.0)	10 ( 66.7)	P<0.05
>6 yrs	8 (80.0)	5 ( 33.3)	
MMSE			
<25	14 (70.0)	18 ( 90.0)	N.S.
≥25	6 (30.0)	2 ( 10.0)	
CDR			
≤0.5	5 (27.8)	3 ( 16.7)	N.S.
>0.5	13 (72.2)	15 ( 83.3)	
GDS			
≤2	5 (26.3)	0 ( 0.0)	P<0.05
>2	14 (73.7)	17 (100.0)	
Systolic blood pressure			
<140mmHg	16 (76.2)	10 ( 34.5)	P<0.01
≥140mmHg	5 (23.8)	19 ( 65.5)	
Diastolic blood pressure			
<90mmHg	17 (81.0)	13 ( 44.8)	p<0.05
≥90mmHg	4 (19.0)	16 ( 55.2)	
Glucose fasting			
<126mg/dl	30 (78.9)	12 ( 75.0)	N.S.
≥126mg/dl	8 (21.1)	4 ( 25.0)	
Glucose 2hr p.p			
<200mg/dl	31 (88.6)	10 ( 76.9)	N.S.
≥200mg/dl	4 (11.4)	3 ( 23.1)	
Body mass index			
<25	19 (82.6)	3 ( 60.0)	N.S.
≥25	4 (17.4)	2 ( 40.0)	
Total cholesterol			
<200mg/dl	33 (63.5)	11 ( 73.3)	N.S.
≥200mg/dl	19 (36.5)	4 ( 26.7)	
HDL-cholesterol			
<40mg/dl	22 (43.1)	4 ( 26.7)	N.S.
≥40mg/dl	29 (56.9)	11 ( 73.3)	
LDL-cholesterol			
≤130mg/dl	3 (50.0)	1 (100.0)	N.S.
>130mg/dl	3 (50.0)	0 ( 0.0)	
Triglyceride			
<250mg/dl	48 ( 2.3)	15 (100.0)	N.S.
≥250mg/dl	4 ( 7.7)	0 ( 0.0)	
T3			
80-220ng/dL	31 (77.5)	10 ( 71.4)	N.S.
Abnormal	9 (22.5)	4 ( 28.6)	
Free T4			
0.9-2.0ng/dL	35 (87.5)	13 ( 92.9)	N.S.
Abnormal	5 (12.5)	1 ( 7.1)	
TSH			
0.3-5.0 μIU/ml	36 (90.0)	13 ( 92.9)	N.S.
Abnormal	4 (10.0)	1 ( 7.1)	

These data represent number (%)

\*Statistically non-significant by Pearson chi-square test

신경영상검사와 더불어 뇌척수액과 혈액내 생물학적 지표의 측정을 병행함으로써 조금 더 정확하고, 조금 더 일찍 알츠하이머병을 진단내릴 수 있을 것이다.<sup>18)</sup> Schweitzer 등<sup>7)</sup>은 나이와 혈관성 위험인자를 보정했을 때, 노년기우울증 환자에서는 심부백질병소가 현저히 더 많았으나, 알츠하이머치매 환자에서는 뇌실변병소가 유의하게 더 많았으므로, 노인에서 우울증과 치매의 감별진단에 이러한 구조적 MRI 상의 차이가 유용하게 사용될 수 있다고 보고함으로써, 본 연구의 결과와 일치하였다. 그러나, Swartz 등<sup>19)</sup>은 뇌 위축과 해부학적으로 분명한 고강도영상의 동시적인 측량이 치매에서 인지장애를 이해하는데 중요함을 지적하였다.

백질병소에 영향을 미치는 인자에 관해서, 본 연구 결과는 뇌백질병소 중에서 뇌실변 고강도영상의 심한 정도는 연령, 수축기혈압 및 이완기혈압에 관계되며, 심부백질 고강도영상은 성별, 교육수준, Global Deterioration Scale, 수축기혈압 및 이완기혈압에 관계되었다. 백질병소의 존재와 심한 정도는 나이와 더불어 증가하며, 따라서 나이는 가장 중요한 예측인자로 알려져 왔다.<sup>20)</sup> Piguet 등<sup>21)</sup>은 백질병소가 치매가 없는 노인에서도 매우 흔하며, 따라서 이것이 현재의 병적 과정의 근거가 될 수 없으며, 백질병소의 중요성은 나이가 먹어감에 따라 변한다고 말하였다. Schmidt 등<sup>22)</sup>도 노인의 절반 이상에서 어느 정도 대뇌 백질병소를 지니며, 기저선에서 백질병소의 심한 정도, 노령, 동맥성 고혈압이 백질병소의 진행에 유의한 예측인자라고 주장하였다. 정상노인의 17.9%에서 시간이 흐름에 따라 백질병소의 진행이 나타나고, 4년에 1.1cm<sup>3</sup> 증가되며, 백질병소 진행의 예측인자로는 이완기혈압, 기저선의 백질병소가 2도 또는 3도, angiotensinogen 유전자의 유전적 변이를 들 수 있다.<sup>23)</sup> Bronge 등<sup>24)</sup>은 apolipoprotein E(APOE)  $\epsilon$  4/4 유전형을 지닌 알츠하이머병 환자에서 심부백질병소가 좀더 광범위하였으며, APOE  $\epsilon$  3/3 유전형을 지닌 환자의 심부백질병소는 나이와 상관관계가 있었으므로, APOE  $\epsilon$  4 대립형질(allele) 보균자에서 백질병소는 알츠하이머병의 병인에 관계되는 병리적 과정을 나타낸다고 주장하였다. Hogervorst 등<sup>25)</sup>은 높은 혈장 homocysteine 농도가 알츠하이머 환자에서 중등도 내지 고도의 심부백질병소에 대한 독립적인 위험인자라고 보고하였다. 본 연구에서는 혈장 homocysteine 농도를 측정하지는 않

았으나, 여러 임상적인 뇌혈관장애위험인자 중에서 수축기 및 이완기 혈압이 고도의 뇌실변병소와 심부백질병소를 지닌 군에서 유의하게 더 높았으며, 이러한 양상은 정상노인군, 경도인지장애군, 알츠하이머치매군 간에 차이가 없었다. Garde 등<sup>26)</sup>은 백질병소와 인지장애의 연관성은 70~80대에서의 인지하강에 대해서만 유의하다고 보고하였다. Yamaji 등<sup>27)</sup>은 알츠하이머병 환자에서 관찰되는 백질병소는 질환에 특이한 소견이 아니라, 혈관성 위험인자가 동반되거나 동반되지 않은 정상 노화에서와 마찬가지로, 나이에 연관된 소견이라고 주장하였다.

노화에 관계된 백질 변화는 인지기능 뿐만 아니라 운동, 기분 및 배뇨 기능에도 장애를 초래할 수 있다.<sup>28)</sup> Clark 등<sup>29)</sup>은 우울증을 동반한 알츠하이머병 환자는 뇌자기공명영상검사상 심부백질, 피질하 및 뇌실변 고강도영상을 더 많이 보였으며, 특히 조발성(early-onset) 알츠하이머병 환자군에서 MRI 이상은 치매 발병 전 우울증에 관계되었다. Minett 등<sup>30)</sup>의 연구에서도 노인인구에서 주관적인 기억력 저하의 호소는 인지기능과 우울증의 수준에 독립적으로 백질병소의 심한 정도와 유의한 상관관계가 있었다. 알츠하이머병에서 백질병소는 나이, 이병기간, 우울증 점수, 망사의 심한 정도 및 특수한 신경심리학적 과제의 결함과는 무관하며, 이것은 기저핵, 시상 및 전두엽 장애를 초래하고, 조금 더 심한 감정둔마(apathy)와 추체외로 증상과 연관된다는 보고도 있다.<sup>31)</sup> Sultzer 등<sup>32)</sup>도 알츠하이머병에서 피질하 백질병소의 심한 정도는 전반적인 신경정신과적 증상의 심한 정도와 연관된다고 말하였다. Swartz 등<sup>33)</sup>은 혈관성치매의 60%, 알츠하이머병의 30%, 경도인지장애 환자의 40%에서 콜린 경로에 중등도 내지 고도의 백질병소를 볼 수 있으며, 이는 더욱 심한 집행기능(executive function)과 시각공간적 주의력(visuospatial attention)의 장애와 연관된다고 주장하였다.

본 연구의 제한점으로서 우선, 백질병소의 평가 방법에 관한 문제점을 지적하고자 한다.

Sachdev 등<sup>34)</sup>은 MRI상 고강도신호(signal hyperintensities)의 시각적 측정법(visual rating)이 대부분의 임상 및 연구 목적에 합당하나, 충분한 훈련과 표준대조영상(standard reference images)의 제시가 필요하다고 지적하였다. 본 연구에서도 연구 대상에



대해서 사전정보를 갖고 있지 않은 공동연구자 두 명이 MRI 필름을 시각적 측정법으로 평가하였는데, 추후에 전산화된 측정법과의 오차를 비교해 봄으로써 측정 방법의 신뢰도와 타당도를 검토해 볼 필요가 있다고 본다. 둘째로는, 뇌 부위별로 세분화된 백질병소 및 뇌 위축의 동시적인 측정과 생화학적 지표에 대한 연구가 병행되어야 한다는 점이다. 마지막으로, 아직까진 논란의 여지가 많은 경도인지장애의 정의 및 진단기준에 대한 재고가 필요하며, 공론화를 통한 조금 더 객관적인 진단기준에 의한 경도인지장애 환자의 선별이 무엇보다 중요하다고 생각된다.

## 결론

경도인지장애에서 뇌 백질병소의 빈도와 이에 관련되는 인자를 알아보기 위해서 경도인지장애군(N=30), 알츠하이머형 치매군(N=34) 및 정상노인대조군(N=20)의 뇌자기공명영상검사상 백질병소(뇌실변고강도영상, 심부백질고강도영상)를 분석 비교하고, 뇌혈관장애위험인자를 포함하는 여러 변인과의 관련성을 검토하여 다음의 결과를 얻었다.

1) 3도의 심한 뇌실변고강도영상의 빈도는 정상노인군 5.0%, 경도인지장애군 16.6%, 알츠하이머형 치매군 38.2%로서 세 군간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $p<0.05$ ). 그러나, 3도의 심한 심부백질고강도영상은 정상노인군 10.0%, 경도인지장애군 23.3%, 알츠하이머형 치매군 35.3%로서 세 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

2) 정상노인군, 경도인지장애군, 알츠하이머형 치매군에서 여러 뇌혈관장애 위험인자의 빈도는 세 군간에 유의한 차이가 없었다.

3) 뇌백질병소 중에서 뇌실변고강도영상의 심한 정도는 연령( $p<0.05$ ), 수축기혈압( $p<0.05$ ) 및 이완기혈압( $p<0.005$ )에 관계되며, 심부백질고강도영상은 성별( $p<0.05$ ), 교육수준( $p<0.05$ ), Global Deterioration Scale( $p<0.05$ ), 수축기혈압( $p<0.01$ ) 및 이완기혈압( $p<0.05$ )에 관계되었다.

결론적으로, 뇌백질병소 중에서 뇌실변고강도영상은 경도인지장애 환자를 정상노인과 식별하는데 도움을 줄 수 있으며, 여러 뇌혈관장애 위험인자 중에서 고혈압의 적극적인 치료는 뇌백질 병소의 예방에 중요할

것으로 생각된다.

**중심 단어** : 경도인지장애 · 뇌백질병소 · 심부백질고강도영상 · 뇌실변고강도영상 · 고혈압.

## 참고문헌

- 1) Zaudig M. A new systematic method of measurement and diagnosis of mild cognitive impairment and dementia according to ICD-10 and DSM III-R criteria. *Int Psychogeriatr* 1992;4:203-19.
- 2) 전진숙, 조원용, 전갑수, 송혜란, 오병훈. 경도인지장애에서 구간거리 측정. *노인정신의학* 2004; 8:121-6.
- 3) Masdeu JC, Zubieta JL, Arbizu J. Neuroimaging as a marker of the onset and progression of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2005;236:55-64.
- 4) Karlawish JHT, Clark CM. Diagnostic evaluation of elderly patients with mild memory problems. *Ann Intern Med* 2003;138:411-9.
- 5) Gunning-Dixon FM, Raz N. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology* 2000;14:224-32.
- 6) Bracco L, Piccini C, Moretti M, Mascalchi M, Sforza A, Nacmias B, et al. Alzheimer's disease: role of size and location of white matter changes in determining cognitive deficits. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20:358-66.
- 7) Schweitzer I, O'Brien J, Ames D, Desmond P, Tress B. Distinguishing depression and Alzheimer's disease by structural MRI. *Biol Psychiatry* 1997;42:S72-3.
- 8) 전진숙. 주요우울증과 혈관성우울증에서 뇌자기공명영상내 백질병소의 비교. *노인정신의학* 1999; 3:59-69.
- 9) Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-42.
- 10) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition. Washington DC, American Psychiatric Association; 1994.
- 11) Brant-Zawadzki M, Fein C, Van Dyke C, Kiernan R, Davenport L, de Groot J. MR imaging of the aging brain: patchy white-matter lesions and dementia. *Am*

- J Neuroradiol 1985;6:675-82.
- 12) Zimmerman RD, Fleming CA, Lee BCP, Saint-Louis LA, Deck MDF. Periventricular hyperintensity as seen by magnetic resonance: prevalence and significance. Am J Neuroradiol 1986;7:13-20.
  - 13) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. Am J Roentgenology 1987;149:351-6.
  - 14) Coffey CE, Figiel GS, Djsng WT, Weiner RD. Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects. Am J Psychiatry 1990;147:187-9.
  - 15) Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan RR, Ashtari M, Aupperle PM, Patel M. MRI signal hyperintensities in geriatric depression. Am J Psychiatry 1996;153:1212-5.
  - 16) Du A-T, Schuff N, Chao LL, Kornak J, Ezekiel F, Jagust WJ, et al. White matter lesions are associated with cortical atrophy more than emotional and hippocampal atrophy. Neurobiol Aging 2005;26:553-9.
  - 17) Soderlund H, Nilsson L-G, Berger K, Breteler MM, Dufouil C, Fuhrer R, et al. Cerebral changes on MRI and cognitive function: The CASCADE study. Neurobiol Aging 2006;27:16-23.
  - 18) Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, Petersen RC, Jack CR, Jagust W, et al. Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Alzheimer's & Dementia 2005;1:55-66.
  - 19) Swartz RH, Black SE, Feinstein A, Rockel C, Sela G, Gao FQ, et al. Utility of simultaneous brain, CSF and hyperintensity quantification in dementia. Psychiatry Research Neuroimaging 2002;116:83-93.
  - 20) Feugeas MCH, De Marco G, Peretti II, Godon-Hardy S, Fredy D, Claeys ES. Age-related cerebral white matter changes and pulse-wave encephalopathy: observations with three-dimensional MRI. Magnetic Resonance Imaging 2005;23:929-37.
  - 21) Piguet O, Ridley L, Grayson DA, Bennett HP, Creasey H, Lye TC, et al. Are MRI white matter lesions clinically significant in the 'old-old'? Evidence from the Sydney Older Persons Study. Dement Geriatr Cogn Disord 2003;15:143-50.
  - 22) Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. Lancet 2003;361:2046-48.
  - 23) Schmidt R, Schmidt H, Kapeller P, Enzinger C, Ropele S, Saurugg R, et al. The natural course of MRI white matter hyperintensities. J Neurol Sci 2002;203-204:253-7.
  - 24) Bronge L, Fernaeus S-E, Blomberg M, Ingelson M, Lannfelt L, Isberg B, Wahlund L-O. White matter lesions in Alzheimer patients are influenced by apolipoprotein E genotype. Dement Geriatr Cogn Disord 1999;10:89-96.
  - 25) Hogervorst E, Ribeiro HM, Molyneux A, Budge M, Smith AD. Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factors, and cerebral white matter changes (leukoaraiosis) in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol 2002;59:787-93.
  - 26) Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, Rostrup E, Larsson HBW. Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study. Lancet 2000;356:628-34.
  - 27) Yamaji S, Ishii K, Sasaki M, Imamura T, Kitagaki H, Sakamoto S, et al. Changes in cerebral blood flow and oxygen metabolism related to magnetic resonance imaging white matter hyperintensities in Alzheimer's disease. J Nucl Med 1997;38:1471-4.
  - 28) Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H, et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability-The LADIS study: rationale, design and methodology. Neuroepidemiology 2005;24:51-62.
  - 29) Clark LM, McDonald WM, Welsh-Bohmer KA, Siegler IC, Dawson DV, Tupler LA, et al. Magnetic resonance imaging correlates of depression in early- and late-onset Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 1998;44:592-9.
  - 30) Minett TSC, Dean JL, Firbank M, English P, O'Brien JT. Subjective memory complaints, white-matter lesions, depressive symptoms, and cognition in elderly patients. Am J Geriatr Psychiatry 2005;13:665-71.
  - 31) Starkstein SE, Sabe L, Vazquez S, Di Lorenzo G, Martinez A, Petraceca G, et al. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral perfusion correlates of leukoaraiosis in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1997;63:66-73.
  - 32) Sultzer DL, Chen ST, Brown CV, Mahler ME, Cummings JL, Hinkin CH, et al. Subcortical hyperintensities in Alzheimer's disease: associated clinical

- and metabolic findings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:262-9.
- 33) **Swartz RH, Sahlas DJ, Black SE.** Strategic involvement of cholinergic pathways and executive dysfunction: does location of white matter signal hyperintensities matter? *J Stroke Cerebrovascul Dis* 2003; 12:29-36.
- 34) **Sachdev P, Cathcart S, Shnier R, Wen W, Brodaty H.** Reliability and validity of ratings of signal hyperintensities on MRI by visual inspection and computerised measurement. *Psychiatry Research Neuroimaging* 1999;92:103-15.